MONOGRAPHIE

PrDICETEL®

(Bromure de pinavérium)

comprimés pelliculés de 50 mg et 100 mg

Antagoniste calcique gastro-intestinal

BGP Pharma ULC 8401, route Transcanadienne Saint Laurent (QC) Canada H4S 1Z1	Date de préparation : le 18 décembre 2014 Date de la dernière révision : le 18 décembre 2014 Date de révision : le 08 avril 2015

N° de contrôle : 180422

® Marque déposée Abbott Products Operations AG, utilisée sous licence par BGP Pharma ULC, Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1.

MONOGRAPHIE

PrDICETEL®

(Bromure de pinavérium)
Comprimés pelliculés de 50 mg et 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste calcique gastro-intestinal

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

DICETEL® (bromure de pinavérium) est un antagoniste calcique qui inhibe le flux entrant de calcium par blocage des canaux calciques potentiel-dépendants au niveau de la cellule du muscle lisse. Il est doté d'une importante sélectivité pour le muscle lisse de l'intestin.[5,7,19,32,36,48,50]

De nombreuses études ont montré que le bromure de pinavérium déclenche une relaxation des voies biliaires et du tractus gastro-intestinal, en particulier au niveau du côlon, ainsi qu'une inhibition de la réponse motrice du côlon à l'ingestion d'aliments et/ou à des stimulations pharmacologiques. Ceci fait supposer que ce mécanisme explique son action sur le syndrome du côlon irritable.[4,9,37,47]

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DICETEL (bromure de pinavérium) est indiqué :

- pour le traitement et le soulagement des symptômes associés au syndrome du côlon irritable (SCI), à savoir : douleurs abdominales, troubles du fonctionnement intestinal et sensation d'inconfort intestinal.
- pour le traitement des symptômes liés à des troubles fonctionnels au niveau des voies biliaires.

CONTRE-INDICATIONS

DICETEL (bromure de pinavérium) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au bromure de pinavérium ou à l'un des excipients.

Aucune autre contre-indication n'a été identifiée jusqu'à présent.

MISES EN GARDE

Le contact de **DICETEL** (bromure de pinavérium) avec la muqueuse oesophagienne peut s'avérer irritant pour celle-ci. En conséquence, il est fortement recommandé d'avaler les comprimés avec un verre d'eau au moment des repas. Le comprimé doit être avalé sans le mâcher ni le sucer. Lorsqu'on prescrit plus de trois comprimés par jour, le patient doit avaler le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) en même temps qu'un verre d'eau et une collation.

À cause du risque de lésions à l'œsophage, il faut suivre à la lettre les instructions sur la méthode d'administration de **DICETEL** (voir ci-dessus et **EFFETS SECONDAIRES**). Les patients qui ont déjà une lésion à l'œsophage et (ou) une hernie hiatale doivent suivre attentivement les instructions sur la bonne méthode d'administration de **DICETEL**.

L'innocuité et l'efficacité de **DICETEL** n'ont pas été établies chez les enfants et l'expérience d'utilisation de ce produit chez les enfants est limitée. Par conséquent, l'emploi de **DICETEL** chez les enfants n'est pas recommandé.

PRÉCAUTIONS

On ne doit pas administrer **DICETEL** (bromure de pinavérium) pour soulager un dysfonctionnement de la motilité causé par une maladie organique sous-jacente.

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Utilisation pendant la grossesse :[3]

Il n'existe aucune donnée adéquate sur l'utilisation du bromure de pinavérium chez la femme enceinte. Les données issues des études animales sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, la mise bas ou le développement postnatal. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. L'innocuité de **DICETEL** n'a donc pas été établie pendant la grossesse. En conséquence, on ne doit administrer le médicament à une patiente enceinte que si le médecin estime que son emploi est essentiel à son bien-être.

De plus, il convient de tenir compte de la présence de bromure. En théorie, l'administration de bromure de pinavérium à la fin de la grossesse peut avoir une incidence neurologique négative sur le nouveau-né (hypotonie, sédation). En réalité, aucun cas pareil n'a été signalé en lien avec **DICETEL**.

Utilisation pendant l'allaitement :

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'excrétion de **DICETEL** dans le lait maternel chez l'humain comme chez l'animal. Les données physico-chimiques et les données pharmacodynamique/toxicologiques disponibles actuellement sur **DICETEL** indiquent qu'on ne peut écarter ni la possibilité que le produit soit excrété dans le lait maternel, ni le risque que pourrait encourir le nourrisson nourri au sein. **DICETEL** ne doit donc pas être utilisé en période d'allaitement.

EFFETS SECONDAIRES

On a signalé des événements mineurs qui ont été classés comme légers et modérés. Il s'agissait essentiellement de troubles digestifs mineurs pouvant être liés à la maladie, tels que : douleurs épigastriques et/ou sensation de satiété (0,8 %), nausées (0,5 %), constipation (0,4 %), pyrosis (0,3 %), distension (0,3 %), diarrhée (0,2 %).[8]

Au niveau des autres systèmes : céphalées (0,3 %), sécheresse de la bouche (0,3 %), somnolence (0,2 %), vertiges (0,2 %) et allergie cutanée (0,2 %).

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Les effets secondaires suivants ont été signalés de façon spontanée après la commercialisation de **DICETEL**. Il est impossible d'estimer précisément leur fréquence à partir des données disponibles (inconnues).

Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux ont été observés, notamment : douleurs abdominales, vomissements et dysphagie.

Des lésions à l'œsophage peuvent survenir si on ne suit pas à la lettre la méthode d'administration de **DICETEL** (voir **MISES EN GARDE**).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Des effets cutanés ont été observés, notamment : éruption cutanée, prurit, urticaire et érythème.

Troubles du système immunitaire

Il y a eu des rapports spontanés de réactions générales d'hypersensibilité, telles qu'œdème de Quincke et choc anaphylactique, ayant touché les tissus sous-cutanés et d'autres systèmes organiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des études cliniques ont démontré l'absence de toute interaction entre le bromure de pinavérium et les digitaliques, les antidiabétiques oraux, l'insuline, les anticoagulants oraux et l'héparine.

L'administration concomitante d'anticholinergiques pourrait accroître la spasmolyse.

Aucune interférence avec les examens de laboratoire d'analyse des concentrations des médicaments n'a été constatée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Chez l'homme, **DICETEL** (bromure de pinavérium) n'a pas entraîné d'effets indésirables autres que de la diarrhée et/ou de la flatulence, et ce pour des posologies quotidiennes allant jusqu'à 1 200 mg.[41,42]

À ce jour, on n'a pas signalé de cas de surdosage de **DICETEL**, et l'on ne connaît pas d'antidote au produit. Toutefois, en cas de surdosage, on conseille d'instaurer un traitement symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie habituelle pour l'adulte est de 50 mg trois fois par jour (dose totale de 150 mg par jour). La posologie peut être portée jusqu'à un maximum de 100 mg trois fois par jour (dose maximum de 300 mg par jour).

Il est conseillé d'avaler les comprimés en même temps qu'un verre d'eau, avec un repas ou une collation. Le patient ne doit pas prendre les comprimés lorsqu'il se trouve en position allongée ou peu de temps avant le coucher.

La durée du traitement dépend des troubles pour lesquels **DICETEL** est prescrit.

PRÉSENTATION

DICETEL (bromure de pinavérium) est présenté sous forme de :

Comprimés pelliculés de 50 mg : chaque comprimé rond, biconvexe, de couleur orange jaunâtre et pelliculé renferme 50 mg de bromure de pinavérium comme ingrédient actif. Le comprimé est estampillé du chiffre « 50 » sur une face. Le médicament est présenté en plaquettes alvéolées, en boîtes de 100 comprimés (4 plaquettes de 25 comprimés).

Comprimés pelliculés de 100 mg : chaque comprimé rond, biconvexe, de couleur orange jaunâtre et pelliculé renferme 100 mg de bromure de pinavérium comme ingrédient actif. Le comprimé est estampillé du chiffre « 100 » sur une face. Le médicament est présenté en plaquettes alvéolées, en boîtes de 100 comprimés (5 plaquettes de 20 comprimés).

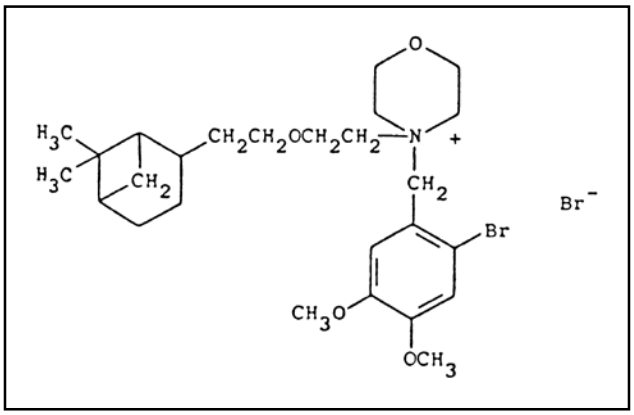
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : bromure de pinavérium

Dénomination chimique : bromure de 4-(6-bromovératryl)-4-[2-[2-(6,6-diméthyl-2-norpinyl)éthoxy]éthyl]-morpholinium.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{26}H_{41}Br_2NO_4$

Poids moléculaire : 591,42

Description

Le bromure de pinavérium se présente sous forme d'une fine poudre blanche, cristalline, peu soluble dans l'eau distillée, pratiquement insoluble dans l'éther, mais très soluble dans une solution alcoolique à 96 %. L'intervalle de fusion, déterminé par un appareil à fusion Mettler FP, est de 152° à 158 °C.

COMPOSITION

Comprimés pelliculés : En plus du bromure de pinavérium à raison de 50 mg et de 100 mg par comprimé, **DICETEL** contient les excipients suivants :

- dans le noyau : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, talc et stéarate de magnésium;

- dans la pellicule : copolymère de méthacrylate butylé basique, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, talc, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

On a démontré la stabilité des comprimés pelliculés de **DICETEL** dans un emballage alvéolé unitaire et en plaquettes alvéolées contenues dans la boîte d'emballage. **DICETEL** doit être conservé à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

[Pr]DICETEL® Renseignements destinés au patient.
(Bromure de pinavérium)
Comprimés pelliculés
Antagoniste calcique gastro-intestinal

BGP Pharma ULC
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec)
H4S 1Z1

Les renseignements qui suivent constituent un résumé des données sur DICETEL et une explication de son mode d'emploi. Pour obtenir de plus amples renseignements ou des conseils, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Qu'est-ce que DICETEL?

DICETEL est la marque de commerce du médicament, le bromure de pinavérium. Il se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé, rond, biconvexe et de couleur orange jaunâtre renfermant soit 50 mg ou 100 mg de bromure de pinavérium. Les comprimés à 50 mg sont estampillés du chiffre « 50 » sur une face et ont un diamètre de 8 mm. Les comprimés à 100 mg sont estampillés du chiffre « 100 » sur une face et ont un diamètre de 11 mm. Les comprimés renferment aussi les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium, copolymère de méthacrylate butylé basique, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.

Si vous êtes allergique à l'une ou à l'autre de ces substances, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien pour déterminer si ces ingrédients peuvent poser un problème dans votre cas.

Comment DICETEL agit-il?

DICETEL agit en déclanchant une relaxation au niveau des muscles de la paroi intestinale (c'est-à-dire au niveau des intestins). DICETEL traite et soulage les symptômes associés au syndrome du côlon irritable (SCI) tels que les douleurs abdominales, les troubles du fonctionnement intestinal (constipation et/ou diarrhée) et la sensation d'inconfort intestinal (ballonnement).

Données importantes que vous devriez mentionner à votre médecin avant de prendre DICETEL :

- Vous êtes enceinte ou allaitez. Vous ne devez pas utiliser DICETEL si vous allaitez.
- Vous êtes allergiques ou avez eu des réactions à l'un ou l'autre des ingrédients de DICETEL (voir sous la rubrique Qu'est-ce que DICETEL?).
- Vous avez une intolérance au lactose; dites-le à votre médecin puisque ce produit contient du lactose.
- Vous présentez un rare problème d'intolérance à certains sucres ou vous avez de la difficulté à assimiler certains sucres (intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou

malabsorption du glucose-galactose); ne prenez pas ce médicament avant d'en parler à votre médecin, car il contient du lactose.
- Vous avez des lésions à l'œsophage, y compris une hernie touchant l'œsophage.
- Vous avez d'autres problèmes médicaux et (ou) vous prenez d'autres médicaments.

Comment prendre les comprimés DICETEL :

- Prenez-les en suivant à la lettre les instructions de votre médecin. Chez l'adulte, la posologie de DICETEL est de 50 à 100 mg trois fois par jour.
- Pour éviter que votre œsophage ne soit irrité, il faut avaler le comprimé entier avec un verre d'eau au moment des repas. Il ne faut ni écraser, ni mâcher, ni sucer le comprimé.
- Il ne faut pas prendre les comprimés si vous êtes allongé ou peu de temps avant d'aller vous coucher.
- L'emploi de DICETEL chez les enfants n'est pas recommandé.

Que devez-vous faire si vous avez oublié une dose?

Si vous avez oublié de prendre un comprimé DICETEL, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Toutefois, si la prise de votre prochaine dose n'est pas éloignée, sautez la dose oubliée et reprenez votre calendrier habituel. Ne doublez pas la dose.

Que devez-vous faire dans le cas d'une dose excessive?

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Ne changez jamais la quantité de DICETEL que vous prenez, sauf selon l'avis de votre médecin. Si vous avez pris plus de comprimés DICETEL que la dose recommandée, communiquez immédiatement avec un médecin. Montrez-lui votre emballage de comprimés.

Quels sont les effets secondaires possibles du traitement avec DICETEL?

La plupart des gens tolèrent bien DICETEL. Comme tous les médicaments, DICETEL peut toutefois occasionner des effets secondaires chez certaines personnes. Ces effets, lorsqu'ils se produisent, tendent à être de nature bénigne. Certaines personnes peuvent éprouver des maux d'estomac et/ou une sensation de plénitude, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de la difficulté à avaler, de la constipation, des brûlures d'estomac, un ballonnement ou de la diarrhée. Puisque ces effets secondaires sont semblables aux symptômes du SCI, il peut être difficile d'en faire la distinction. Parmi les autres effets secondaires possibles, mentionnons maux de tête, sécheresse de la bouche, somnolence, étourdissements, allergie cutanée, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, rougeur de la peau et réactions allergiques. Des lésions à l'œsophage peuvent survenir si vous ne prenez pas les comprimés DICETEL selon la méthode d'administration indiquée. Si vous présentez ces effets ou tout autre problème lorsque vous prenez DICETEL, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment conserver vos comprimés.

- Conservez-le à température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

- Gardez-le hors de la portée des enfants.
- Ne prenez pas vos comprimés après leur date limite d’utilisation.

N’oubliez pas que ce médicament vous a été prescrit selon votre cas. Ne le partagez pas avec quelqu’un d’autre, même s’il éprouve des symptômes semblables aux vôtres. Seul un médecin est habilité à prescrire DICETEL.

®Marque déposée de Abbott Products Operations AG, utilisée sous licence par BGP Pharma ULC, Saint-Laurent, Quebec, H4S 1Z1

Dernière révision: Le 08 avril 2015

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Des études *in vitro* et *in vivo* menées sur des animaux ont montré que **DICETEL®** (bromure de pinavérium) exerce une action spasmolytique sur le tractus gastro-intestinal, cela s'expliquant par un mécanisme d'action antagoniste calcique clairement démontré. Il agit sur le flux entrant de calcium par blocage des canaux calciques potentiel-dépendants. On a établi sa sélectivité d'action au moyen de modèles validés.[6,7,10,13.19,34]

Les études effectuées sur des animaux ont démontré que le bromure de pinavérium est doté de puissantes propriétés spasmolytiques sur le muscle lisse de l'intestin, et l'on n'a signalé que de très faibles effets anticholinergiques aux fortes doses. On ne signale pas d'effet cardio-vasculaire notable.[12]

Chez le rat, le bromure de pinavérium radiomarqué était faiblement absorbé (5 à 10 %) après administration orale (solution fournissant 2,46 mg/kg, correspondant à 50 FCi/kg). La radioactivité était rapidement prise en charge par le foie, puis excrétée dans la bile. On n'a pas noté de cycle entérohépatique notable, et seulement 5 % de la radioactivité biliaire était réabsorbée après administration orale.[5,28,29]

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Plusieurs études ont montré que le bromure de pinavérium produit les effets suivants : relaxation oesophagienne, gastrique et duodénale; accélération de la vidange gastrique; relaxation colique et intestinale; inhibition de la réponse motrice du côlon après un repas; réduction ou inhibition de la réponse du côlon à une stimulation par la néostigmine; réduction des contractions de la vésicule biliaire et des contractions phasiques du sphincter d'Oddi, de la pression intracholédocienne et de l'indice de rétention pendant la scintigraphie.[4,9,15,20,24,31,36,37,40,46,47]

D'autres études plus récentes (avec des posologies allant jusqu'à 1,2 mg) ont montré que le bromure de pinavérium n'avait pas d'effet sur le système cardio-vasculaire, ni aucun effet anticholinergique indésirable.[4,9,23,27,39] Deux études en particulier, effectuées en utilisant la formulation injectable (posologie totale de 2 mg ou 4 mg correspondant à une posologie orale de 50 mg) ont démontré que le bromure de pinavérium n'a pas d'effet sur la conduction sino-auriculaire, auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire, ni sur l'excitabilité auriculaire. Elles ont aussi mis en évidence l'absence de propriétés antiarythmiques.[25,26]

Une étude contrôlée contre placebo portant sur des patients souffrant de glaucome a montré que le bromure de pinavérium n'influe pas sur les paramètres du glaucome : acuité et champ visuel, mesure du tonus oculaire en aplanétisme et, en particulier, pression intra-oculaire.[39]

Divers chercheurs ont étudié le temps de transit intestinal total ou segmentaire chez des volontaires sains ou chez des patients, en recourant à différentes techniques. Le bromure de pinavérium n'augmente pas le temps de transit; soit il ne modifie pas le transit soit il le diminue, chez les patients constipés en particulier.[4,9,23]

Des données cliniques récentes ont confirmé les effets du bromure de pinavérium sur le tractus intestinal inférieur.

Une étude à double insu, à double-leurre, croisée et randomisée a été menée dans quatre centres auprès de 86 patients ambulatoires des deux sexes souffrant du syndrome du côlon irritable. Les patients recevaient soit trois comprimés de **DICETEL**, soit trois capsules de par jour pendant 19 jours. On a étudié séparément les principaux symptômes du syndrome du côlon irritable, à savoir : la douleur, les troubles du fonctionnement intestinal et la distension. On a montré que les comprimés de bromure de pinavérium avaient un effet équivalent à celui des capsules, mais les comprimés étaient mieux tolérés.[16,35] De plus, on a démontré l'innocuité et la tolérance à long terme des comprimés, à raison de 3 comprimés/jour administrés pendant 3 à 9 mois.[17]

Trois autres études ont permis de confirmer l'action du bromure de pinavérium sur le syndrome du côlon irritable.[20, 24, 37]

PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique du bromure de pinavérium administré par voie orale est une caractéristique très importante pour expliquer sa sélectivité d'action sur le tractus gastro-intestinal.

Après administration d'une solution orale à des animaux (2,46 mg/kg) et à des humains (50 mg), le bromure de pinavérium était faiblement absorbé (5 à 10 %), du fait de son groupe ammonium quaternaire fortement polaire et de son poids moléculaire élevé.[44,45] Des études *in vitro* ont montré que le bromure de pinavérium est fortement lié aux protéines plasmatiques (97 %), aussi bien chez l'animal que chez l'homme.[28] Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du bromure de pinavérium après administration orale sont : sa distribution sélective au niveau du tube digestif, une faible absorption, un cycle entérohépatique de faible importance et une élimination par voie fécale quasi exclusive.

On a effectué une étude de la pharmacocinétique d'une dose unique chez 24 volontaires sains qui recevaient du bromure de pinavérium non radiomarqué à la dose de 4 mg par voie intraveineuse ou de 100 mg (2 comprimés de 50 mg) par voie orale. Les pics de taux plasmatiques étaient atteints dans l'heure qui suivait l'ingestion d'une dose. La biodisponibilité absolue était très faible après administration orale (moins de 1 %). La demi-vie d'élimination moyenne était proche de 1,5 heure pour les deux voies d'administration.[14]

Biotransformation

Les caractéristiques du métabolisme sont : déméthylation d'un des groupes méthoxy, hydroxylation du cycle norpinanyl, élimination du groupe benzyl suivie d'une ouverture du cycle morpholine.[11]

Interactions médicamenteuses

On a mené diverses études à la recherche d'une éventuelle interaction avec des médicaments habituellement prescrits pour une longue durée : digitaliques, digoxine, antidiabétiques oraux, insuline, anticoagulants oraux et héparine.[18,49] On n'a pas constaté d'interactions

médicamenteuses, ni d'interférence avec les examens de laboratoire d'analyse des concentrations des médicaments.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Voici les résultats des études de toxicité aiguë effectuées chez diverses espèces animales en recourant à des voies d'administration différentes :[22]

DL_{50} (souris Swiss)	
P.O. 1 531 mg/kg	(20 animaux/dose)
I.P. 41 mg/kg	(20 animaux/dose)
S.C. 436 mg/kg	(5 animaux/dose)
I.V. 62 mg/kg	(20 animaux/dose)
DL_{50} (rat Wistar)	
P.O. 1145 mg/kg	(20 animaux/dose)
I.P. 36 mg/kg	(20 animaux/dose)
DL_{50} (lapin)	
P.O. 154 mg/kg	(6 animaux/dose)

On a effectué des études d'innocuité sur des chiens Beagle conscients qui recevaient une dose orale unique de 50 mg/kg de bromure de pinavérium. On n'a pas observé de modification de la température corporelle, ni des paramètres cardio-vasculaires.

TOXICITÉ CHRONIQUE

Des rats Wistar ont été traités en leur administrant, à l'aide d'une sonde gastrique, une posologie de 25 à 50 mg/kg/jour de bromure de pinavérium pendant deux mois. On n'a pas constaté de signes cliniques, biologiques ou histologiques d'intolérance et aucun décès n'a eu lieu.

On a effectué une étude de tolérance pendant trois mois sur des rats Sprague-Dawley qui ingéraient des doses de 250, 500 et 1 000 mg/kg/jour de bromure de pinavérium contenues dans leur alimentation. On a noté de l'anorexie, de la perte de poids et des matières fécales liquides aux doses de 500 et 1 000 mg/kg/jour. On n'a pas décelé d'autres signes cliniques, biologiques ou

histologiques de toxicité, et aucun décès n'a eu lieu.

De même, une étude de toxicité orale menée pendant cinquante-deux semaines sur des rats Sprague-Dawley, traités par bromure de pinavérium, a démontré que, dans des conditions expérimentales, la posologie toxique minimum chez le rat était comprise entre 100 et 300 mg/kg/jour contenus dans l'alimentation.

Une étude sur l'administration prolongée par voie orale chez le chien a indiqué que le bromure de pinavérium n'entraînait aucun signe de toxicité aux doses de 10 et 25 mg/kg/jour pendant 6 mois. Aux doses de 25 et 50 mg/kg/jour, le bromure de pinavérium administré pendant 13 mois a diminué l'augmentation du poids chez les animaux traités en comparaison avec les animaux témoins; on n'a toutefois pas observé de modifications hématologiques significatives.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Études de fertilité chez le rat

Au cours d'une étude, on a administré du pinavérium à des rats mâles 10 semaines avant l'accouplement. Les doses de 50 mg/kg et de 150 mg/kg n'ont eu aucun effet sur la fertilité. Dans une autre étude, on a administré à des rates, à compter de la journée de l'accouplement jusqu'à la 20^{e} journée après la gestation, des doses de pinavérium de 10, 25 et 50 mg/kg. On a observé une diminution du taux de gestation dans le groupe de rates ayant reçu la dose de 50 mg/kg (60 %, comparativement à 90 à 100 % chez les rates des groupes témoin, 10 et 25 mg/kg) ainsi qu'un nombre plus élevé de femelles stériles et de résorptions placentaires.

Étude de tératologie chez la rate

Dans une étude de tératologie on a administré, à l'aide d'une sonde gastrique, des doses de 10, 25 ou 50 mg/kg/jour de bromure de pinavérium à 4 groupes de 20 rates Wistar albinos. On administrait le médicament 6 jours par semaine, depuis le jour de la conception jusqu'au 18^{e} jour de gestation.[3]

Les résultats de l'étude indiquaient que dans le groupe recevant la forte dose (50 mg/kg/jour) le nombre de femelles fécondées était légèrement plus faible, et que le nombre des femelles stériles

et des résorptions était plus important que dans le groupe placebo. Dans les groupes recevant de plus faibles doses (10 et 25 mg/kg/jour), on n'a pas constaté de différence significative par rapport au groupe placebo.

Aucune anomalie anatomique n'est apparue chez les fœtus ni les petits nés de femelles traitées. Jusqu'au 30e jour après la naissance, on n'a pas observé de modifications du développement ou du comportement dans la progéniture. On n'a pas considéré que le bromure de pinavérium présente un effet tératogène chez la rate dans ces conditions expérimentales.

Étude de tératologie chez la lapine

On a administré des doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg/jour de bromure de pinavérium à 4 groupes de 10 lapines russes albinos. L'administration du médicament, à raison de 6 jours par semaine, a eu lieu du 6e jour jusqu'au 18e jour de la gestation.[3]

On n'a relevé aucune anomalie viscérale ou squelettique chez les foetus des lapines traitées au bromure de pinavérium. Le nombre de résorptions, le nombre moyen de foetus et le pourcentage d'avortements n'étaient pas significativement différents, quelle que soit la dose administrée. On n'a pas démontré d'effet tératogène du bromure de pinavérium chez la lapine dans ces conditions expérimentales.

MUTAGÉNICITÉ

Les résultats négatifs des tests de mutation chromosomique (p. ex. test du micronoyau chez la souris en administrant le bromure de pinavérium par des voies différentes) et des tests à la recherche d'aberrations chromosomiques par mutation génétique sur les lymphocytes humains (p. ex., deux test de Ames, test du lymphome chez la souris) ont montré que le bromure de pinavérium n'a pas de pouvoir mutagène.[1,2,21,30,38,43]

Ces résultats ont également été confirmés par des tests de transformation cellulaire sur des cellules pulmonaires d'embryons de hamsters de Syrie (cellules SHE).[33]

Carcinogénicité

Dans l’étude de carcinogénicité menée chez la souris, on a administré à celles-ci des doses de 30, 120 et 480 mg/kg de pinavérium dans leur nourriture pendant 111 semaines. Les tumeurs bénignes et malignes observées dans les groupes traitement actif et témoin étaient typiques des souches et de l’âge des animaux; leur fréquence était la même dans les deux groupes. Le pinavérium n’a pas été considéré comme ayant un pouvoir cancérogène chez la souris dans les conditions expérimentales de l’étude.

On a étudié le pouvoir cancérogène du pinavérium chez des rats pendant 126 semaines, avec des doses initiales de 20, de 60 et de 180 mg/kg. Après 13 semaines, les doses de 60 et 180 mg ont été augmentées à 80 et à 320 mg/kg, respectivement. Le nombre de tumeurs consigées pour chaque animal correspondait à ce qu’on pouvait s’attendre chez des rats de cette souche et de cet âge. La fréquence des tumeurs spontanées n’a pas augmenté, sauf pour ce qui est de la leucémie dans le groupe ayant reçu la dose intermédiaire, ce qui a été considéré comme n’étant pas lié au traitement, car aucune augmentation n’a été observée dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Les chercheurs ont conclu à l’absence de pouvoir cancérogène chez les rats dans les conditions expérimentales de l’étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ALLEN J.A. *et al.*** Pinaverium bromide metaphase chromosome analysis of human lymphocyte cultures in-vitro. Document non publié, 20 janvier 1986.

2. **ALLEN J.A., PROUDLOCK R.J.** Micronucleus test on pinaverium bromide. Document non publié, 27 janvier 1986.

3. **BALEA T.** (Paris) Expertises tératologiques. Données internes.

4. **BARBARA L., CORINALDESI R., BALDI F., RAITI C., LONGANESI A., REA E., CORNIA G.L., CIAMPINI M., STANGHELLINI V.** Effects of pinaverium bromide on intestinal transit time and sigmoid contractile activity in patients with chronic idiopathic constipation. Farmacie Terapia, 1984, 1 (1), 43-46.

5. **BARONNET R., FOUSSARD-BLANPIN O., BRETAUDEAU J., HUBERT F.** Synthèse et étude pharmacodynamique comparée d'ammoniums quaternaires dérivés du dimethyl-6,6 norpinane : leur action spasmolytique. Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 1974, 9, 182-187.

6. **BAUMGARTNER A., DRACK E., HALTER F., SCHEURER U.** Effects of pinaverium bromide and verapamil on the motility of the isolated rat colon. Br. J. Pharmacol., 1985, 86, 89-94.

7. **BEECH D.J., MCKENZIE I., BOLTON T.B., CHRISTEN M.O.** Effects of pinaverium on voltage-activated calcium channel currents of single smooth muscle cells isolated from the longitudinal muscle of the rabbit jejunum. Br. J. Pharmacol., 1990, 99, 374-378.

8. **BEL** (Lyon), **BOCKEL** (Strasbourg), **CLAUDE** (Limoges), **CAULIN** (Paris), **COLIN** (Rouen), **DELMONT** (Nice), **EMERIT** (Paris), **GAUCHER** (Nancy), **GUILLEVIN** (Bobigny), **LAFON** (Aix-en Provence), **LE QUINTREC** (Paris), **LORRIAUX** (Amiens), **MARTI** (Calais), **MICHEL** (Montpellier), **PARIS** (Lille), **QUINTON** (Bordeaux), **TOURNUT** (Clermont-Ferrand), **VICARI** (Nancy), **ZEITOUN** (Reims). Multicentre study of the clinical safety of DICETEL tablets. Document non publié, 1984-1985.

9. **BERTRAND J., METMAN E.H., DANQUECHIN DORVAL E., ITTI R.** Effets du bromure de pinavérium sur l'évacuation gastrique et le transit digestif de l'homme étudiés par granules radio-opaques. Therapie, 1981, 36, 555-560.

10. **BOLTON T.B., MCKENZIE I., BEECH D.J.** Antagonism of inward calcium current by pinaverium in isolated single smooth muscle cells from the rabbit jejunum. - Publié dans : Calcium Antagonism in Gastrointestinal Motility CHRISTEN M.O., GODFRAIND T., MCCALLUM R.W. (Eds) ELSEVIER, Paris, p.p. 109-115, 1989.

11. **BORCHERS F., ACHTERT G.** Metabolism of pinaverium bromide (DICETEL) in rat, dog and man. Anal. Chem. Symp. series, 1981, 7, 39-56.

12. **BRETAUDEAU J., FOUSSARD-BLANPIN O., BARONNET R., DESPRAIRIES R.** Étude pharmacodynamique des propriétés spasmolytiques du bromure de pinavérium. Thérapie, 1975, 30, 919-930.

13. **CHRISTEN M.O.** Action of pinaverium bromide, a calcium antagonist, on gastrointestinal motility disorders. Gen. Pharmacol., 1990, 21, 821-825.

14. **CHRISTEN M.O., PAILLET M., ACHTERT G.** Open, randomized, single dose, crossover study of oral and intravenous dose of pinaverium bromide (DICETEL) investigating absolute bioavailability and pharmacokinetics in healthy male volunteers. - Mémoire de recherché non publié, Suresnes, 1990 (France).

15. **DISOMMA C., REBOA G., PATRONE M.G., MORTOLA G.P., SALA G., CIAMPINI M.** Effects of pinaverium bromide on Oddi's sphincter. Clin. Ther. (Princeton), 1986, 9, (1), 119-122.

16. **DORF G., LAFON L., QUINTON A., RAMPAL P.** Comparative study of the efficacy of DICETEL tablets versus DICETEL capsules. Document non publié, 1985-1986.

17. **DORF G., GUILLEVIN L., LAFON J., PARIS J.C., QUINTON A., VICARI F.** Long term clinical trial of DICETEL tablets. Document non publié, 1985-1986.

18. **DEVRED C., GODEAU P., GUEROT C., LIBREZ P., MOUGEOT G., ORSETTI A., SEGRESTAA J.M.** Investigation of drug interactions with pinaverium bromide. Curr. Med. Res. Opin., 1986, 10 (1), 1-9.

19. **DROOGMANS G., HEMPENS B., CASTEELS R.** Effects of pinaverium bromide on electrical and mechanical activity of smooth muscle cells. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1983, 323, 72-77.

20. **FIORAMONTI J., FREXINOS J., STAUMONT G., BUENO L.** Inhibition of the colonic motor response to eating by pinaverium bromide in irritable bowel syndrome patients. Fundam. Clin. Pharmacol., 1988, 2, 19-27.

21. **FOURNIER P.E.** Study of the mutagenicity of pinaverium bromide by the mutatest. Document non publié, 4 janvier 1979.

22. **FOUSSARD-BLANPIN O.** (Tours) Expertises toxicologiques. Données internes.

23. **FROGUEL E., CHAUSSADE S., ROCHE H., FALLET M., COUTURIER D., GUERRE J.** Effect on an intestinal smooth muscle calcium channel blocker (pinaverium bromide) on colonic transit time in humans. J. Gastrointestinal Motility., 1990, 2 (3), 176-179.

24. **GALEONE M., STOCK F., MOISE G., CACIOLI D., TOTI G.L., MEGEVANT J.** Pinaverium bromide versus otilonium bromide in patients with irritable bowel syndrome. Curr. Ther. Res., 1986, 39, (4), 613-624.

25. **GUEROT C.** Cardiac electrophysiological studies of pinaverium bromide in man. Document non publié, 1984.

26. **GUEROT C.** Electrophysiological study of i.v. DICETEL (4 mg) (double-blind trial versus placebo). Document non publié, 1987.

27. **GUEROT C., KHEMACHE A., SEBBAH J., NOEL B.** Electrophysiological study of intravenous pinaverium bromide in cardiology. Curr. Med. Res. Opin., 1988, 11, (2), 73-79.

28. **JACQUOT C., RAPIN J., LAMBREY B., BARONNET R., PICHAT L.** ^{14}C pinaverium bromide synthesis and pharmacokinetics study in the rat. Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica, Jan. - Feb., 1978, 13, #1, p.p. 61-66.

29. **JACQUOT C., TROUVIN J.H., CHRISTEN M.O.** Selectivity of gastrointestinal calcium-antagonists: pharmacokinetic aspect. Published in: Calcium Antagonism in Gastrointestinal Motility CHRISTEN M.O., GODFRIAND T., MCCALLUM R.W. (Eds) ELSEVIER, Paris, p.p. 141-151, 1989.

30. **JONES E. *et al.*** Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of pinaverium bromide. Document non publié, 21 février 1986.

31. **LAMAZZA A., TOFI A., BOLOGNESE A., FONTANA B., DEMASI E., FRONTESPEZI S.** Effects of pinaverium bromide in the premedication of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and on motor activity of the sphincter of Oddi. Curr. Med. Res. Opin., 1986, 10, 280-284.

32. **LEVY C., CHARBONNIER A., CACHIN M.** Bromure de pinaverium et colopathie fonctionnelle - étude à double insu. Sem. Hop. Paris Thérapeutique, 1977, 53 (7-8), 372-374.

33. **MILTENBURGER H.G.** Cell transformation assay with Syrian hamster embryo (SHE) cells. Document non publié, 3 juin 1986.

34. **MIRONNEAU J., LALANNE C., MIRONNEAU C., SAVINEAU J.P., LAVIE J.L.** Comparison of pinaverium bromide, manganese chloride and D600 effects on electrical and mechanical activities in rat uterine smooth muscle. Eur. J. Pharmacol., 1984, 98, 99-107.

35. **NOEL B.** Double-blind comparative study of DICETEL tablet and DICETEL capsule. Multicentre study. Synthesis. Document non publié, mars 1986.

36. **PARIS J., SIMON V., ITOUA-NGAPORO A.F.** Évaluation de l'activité spasmolytique du bromure de pinavérium sur la musculature gastro-intestinale et le sphincter d'Oddi, chez l'homme. Rev. Fr. Gastro-Enterol., 1977, (126), 41-47.

37. **PASSARETTI S., SORGHI M., COLOMBO E., MAZZOTTI G., TITTOBELLO A., GUSLANDI M.** Motor effects of locally administered pinaverium bromide in the sigmoid tract of patients with irritable bowel syndrome. In. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1989, 27, (1), 47-50.

38. **RICHOLD M. *et al.*** An assessment of the mutagenic potential of pinaverium bromide in mammalian cells in vitro using the mouse lymphoma TK locus assay. Document non publié, 13 mars 1986.

39. **ROUX J.J., SALMON D., RENY A.** Emploi d'un antispasmodique musculotrope chez le glaucomateux. Gaz. Méd. France, 1980, 87, (9), 1033-1036.

40. **SCAFFIDI A., COSTA R., FRONTESPEZI S.** Effectiveness of pinaverium bromide in the treatment of primitive biliary dyskinesia: ^{99m}Tc-P-IDA scintigraphic evaluation. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1987, 25 (9), 522-526.

41. **SCHNELLE K., HOPPE H.J.** Report of study 78/336 A. Investigation of maximum tolerance to a single dose of LAT 1717 with healthy test persons. Document non publié, février 1979.

42. **SCHNELLE K., HOPPE H.J.** Report of study 78/336 B. Investigation of the clinical tolerance with repeated doses. Document non publié, février 1979.

43. **SIOU G.** Detection of any possible mutagenic action of pinaverium bromide (BAL 71178) using the Howell-Jolly body technique (micronucleus test). Document non publié, 5 mars 1979.

44. **SMITH R.L.** Study on the oral bioavailability of ^{14}C-pinaverium bromide (DICETEL). Mémoire de recherche non publié, Londres (Royaume-Uni), 1978.

45. **SMITH R.L.** Study on the pharmacokinetics of ^{14}C-labelled pinaverium (DICETEL). Results of an intravenous study in four volunteers. Mémoire de recherche non publié, Londres (Royaume-Uni), 1979.

46. **SOIFER L., VARELA E., OLMOS J.** Manometric effects of pinaverium bromide in irritable bowel syndrome. À publier.

47. **SPIVACH A., BRIGANTI F.P., CIAMPINI M.** Effects of pinaverium bromide on gallbladder contraction and intestinal passage rate; a controlled study. Acta Therapeutica, 1983, 9, (4), 391-397.

48. **SZEKERES L., PAPP J.G.** Relative selectivity of pinaverium bromide as a calcium antagonist for colonic smooth muscle. Publié dans : Calcium Antagonism in Gastrointestinal Motility. CHRISTEN M.O., GODFRAIND T., MCCALLUM R.W., (Éditeurs), ELSEVIER, Paris, p.p. 161-167, 1989.

49. **WEITZEL O., SEIDEL G., ENGELBERT S., BERKSOY M., BERHARDT G., BODE R.** Investigation of possible interaction between pinaverium bromide and digoxin. Curr. Med. Res. Opin., 1983, 8, (8), 600-602.

50. **WUYTACK F., DE SCHUTTER G., CASTEELS R.** Action of pinaverium bromide on calmodulin-regulated functions. Eur. J. Pharmacol. 1985, 114, 85-88.